

Annexe II

Conclusions scientifiques et motifs de la modification des termes des autorisations de mise sur le marché et explication détaillée des motifs scientifiques justifiant les différences par rapport à la recommandation du PRAC

Conclusions scientifiques et explication détaillée des motifs scientifiques justifiant les différences par rapport à la recommandation du PRAC

Le chlorhydrate d'hydroxyzine est un antihistaminique de première génération autorisé pour la première fois dans les années 50 et disponible dans 24 États membres de l'EEE. Les produits concernés sont autorisés selon une procédure nationale en tant que médicaments délivrés uniquement sur ordonnance pour être utilisés dans diverses indications, parmi lesquelles le traitement des troubles anxieux, des affections cutanées (telles que le prurit, la dermatite ou l'urticaire), la sédation préopératoire et le traitement des troubles du sommeil.

Le 7 mars 2014, l'autorité compétente hongroise a été informée de nouvelles données sur le risque potentiel de présenter un allongement de l'intervalle QT et/ou des torsades de pointes après exposition à l'hydroxyzine. L'autorité compétente hongroise a estimé qu'il était de l'intérêt de l'Union de saisir à ce sujet le comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance (PRAC) sur le fondement de l'article 31 de la directive 2001/83/CE. Le PRAC a été invité à réévaluer le rapport bénéfice/risque des produits contenant de l'hydroxyzine, en s'intéressant particulièrement à leur potentiel pro-arythmogène dans toutes les indications autorisées et populations cibles, et à émettre sa recommandation sur la nécessité ou non de prendre des mesures réglementaires concernant les autorisations de mise sur le marché. Dans le cadre de la réévaluation, le PRAC a consulté le comité pédiatrique (PDCO) et le groupe d'experts en gériatrie (GEG) de l'EMA.

Le PRAC a examiné toutes les données disponibles, y compris des données précliniques, des données cliniques d'efficacité et de sécurité, et des données de pharmacovigilance, ainsi que les points de vue du PDCO et du GEG, dans le cadre de sa réévaluation du risque éventuel de présenter un allongement de l'intervalle QT et des torsades de pointes après exposition à l'hydroxyzine. Le PRAC a considéré que les données d'efficacité ne suscitaient aucune nouvelle préoccupation. En se fondant sur les données non cliniques disponibles, le PRAC a conclu que l'hydroxyzine était susceptible de bloquer les canaux hERG et d'autres types de canaux cardiaques, risquant d'entraîner un allongement de l'intervalle QT et des événements de type arythmie cardiaque. Ce risque potentiel a été confirmé par les données cliniques et les données obtenues après mise sur le marché, qui ont également identifié les populations à risque comme étant celles des patients présentant des facteurs de risque d'allongement de l'intervalle QT, tels que des antécédents de pathologie cardiaque, des traitements concomitants associés à un allongement de l'intervalle QT et un déséquilibre des électrolytes. Cette observation est conforme au concept de la réserve de repolarisation, selon lequel l'action concomitante de multiples facteurs est nécessaire pour épuiser la réserve de repolarisation, cet épuisement étant alors susceptible de déclencher de nombreuses perturbations électrophysiologiques cardiaques.

Le risque n'était pas différent selon les indications et aucun effet lié à la dose n'a pu être observé à partir des données obtenues après mise sur le marché, malgré des données précliniques suggérant que l'hydroxyzine avait un effet inhibiteur sur hERG dépendant de la dose. Le PRAC a estimé que le risque potentiel d'allongement de l'intervalle QT et d'apparition de torsades de pointes pouvait être convenablement minimisé par des mesures de minimisation des risques appropriées ciblant les facteurs de risque identifiés et restreignant l'utilisation de l'hydroxyzine, en particulier chez les populations à risque. Il a été démontré qu'une dose quotidienne maximale de 100 mg était efficace et bien tolérée; le PRAC a par conséquent recommandé de limiter la dose quotidienne maximale à 100 mg par jour chez les adultes, avec les modifications correspondantes chez les populations pédiatriques et âgées, sur la base des données pharmacocinétiques. Le PRAC a également recommandé que la durée du traitement soit aussi courte que possible. Le PRAC a recommandé que l'hydroxyzine soit contre-indiquée chez les patients présentant un allongement de l'intervalle QT congénital ou acquis connu et chez les patients présentant un facteur de risque connu d'allongement de cet intervalle, tel qu'une maladie cardiovasculaire connue, un déséquilibre

important des électrolytes (hypokaliémie, hypomagnésémie), des antécédents familiaux de mort subite de cause cardiaque, une bradycardie importante, un traitement concomitant par d'autres médicaments connus pour allonger l'intervalle QT et/ou induire des torsades de pointes. De plus, des modifications supplémentaires ont été apportées aux informations sur le produit, notamment une révision de la posologie et une mise en garde précisant que l'utilisation chez le sujet âgé n'est pas recommandée en raison des effets anticholinergiques. Le PRAC a par ailleurs demandé aux titulaires d'autorisations de mise sur le marché de transmettre une communication directe aux professionnels de la santé («Direct Healthcare Professional Communication», DHPC), d'évaluer l'efficacité des mesures de minimisation des risques et de continuer à surveiller les risques d'allongement de l'intervalle QT, de torsades de pointes, d'arythmie ventriculaire, de mort subite et d'arrêt cardiaque.

Le PRAC a conclu que le rapport bénéfice/risque des produits contenant de l'hydroxyzine restait positif, à condition que les modifications convenues des informations sur le produit et que les mesures supplémentaires de minimisation des risques soient mises en œuvre.

Conclusion générale et motifs de la modification des autorisations de mise sur le marché

Considérant que

- le comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance (PRAC) a pris en considération la procédure au titre de l'article 31 de la directive 2001/83/CE;
- le PRAC a examiné la totalité des données disponibles en rapport avec le risque éventuel de présenter un allongement de l'intervalle QT et/ou des torsades de pointes après exposition à l'hydroxyzine, notamment des données précliniques, des données cliniques d'efficacité et de sécurité, et des données de pharmacovigilance, les données soumises par les titulaires d'autorisations de mise sur le marché ainsi que les rapports du comité pédiatrique et du groupe d'experts en gériatrie;
- le PRAC a considéré que les données d'efficacité disponibles ne suscitaient aucune nouvelle préoccupation;
- le PRAC a considéré que les données de sécurité disponibles confirmaient le risque éventuel d'allongement de l'intervalle QT associé à l'utilisation de l'hydroxyzine;
- le PRAC a pris en compte les facteurs de risque connus d'allongement de l'intervalle QT et a estimé que le risque potentiel d'allongement de l'intervalle QT pouvait être convenablement minimisé en restreignant l'utilisation de l'hydroxyzine, en particulier chez les populations de patients à risque;
- le PRAC a adopté des mesures comprenant une révision de la posologie, des contre-indications chez les patients présentant un allongement de l'intervalle QT congénital ou acquis connu et les patients présentant un facteur de risque connu d'allongement de cet intervalle, une mise en garde précisant que l'utilisation chez le sujet âgé n'est pas recommandée en raison de l'effet anticholinergique et une demande faite aux titulaires d'autorisations de mise sur le marché d'évaluer l'efficacité des mesures de minimisation des risques.

Dès lors, le PRAC a conclu que le rapport bénéfice/risque des produits contenant de l'hydroxyzine identifiés à l'annexe I restait favorable, sous réserve des modifications convenues des informations sur le produit et des activités de pharmacovigilance et mesures supplémentaires de minimisation des risques.

Le PRAC a donc recommandé la modification des termes de l'autorisation de mise sur le marché pour les médicaments mentionnés à l'annexe I, pour lesquels les rubriques correspondantes du

résumé des caractéristiques du produit et de la notice figurent à l'annexe III de la recommandation du PRAC.

2 – Explication détaillée des motifs scientifiques justifiant les différences par rapport à la recommandation du PRAC

Après examen de la recommandation du PRAC, le CMD(h) a approuvé les conclusions scientifiques générales ainsi que les motifs de la recommandation. Cependant, le CMD(h) a estimé que des modifications supplémentaires étaient nécessaires concernant la formulation proposée pour le résumé des caractéristiques du produit (RCP) et la notice, afin de fournir des conseils appropriés sur la recommandation concernant la dose quotidienne maximale chez les enfants et les adolescents dont le poids corporel est supérieur à 40 kg mais qui ont moins de 18 ans. Le CMD(h) a noté que les données pharmacocinétiques examinées dans le cadre de la procédure indiquaient que la demi-vie de l'hydroxyzine semblait augmenter de façon linéaire avec l'âge (la demi-vie chez les enfants âgés de 12 mois est de 4 heures, contre 11 heures chez les enfants âgés de 14 ans, 14 heures chez les adultes et 29 heures chez les personnes âgées). Puisque la recommandation chez les enfants dont le poids est inférieur à 40 kg est de 2 mg/kg/jour, la dose quotidienne maximale dans cette population est de 80 mg par jour. Comme 40 kg est généralement considéré comme le poids d'un enfant de 12 ans, le CMD(h) a estimé que, sur la base des données pharmacocinétiques disponibles, la dose quotidienne maximale chez l'adulte de 100 mg par jour serait également jugée appropriée pour les enfants dont le poids est supérieur à 40 kg. Le CMD(h) a modifié les informations sur le produit en conséquence, révisant la formulation de la rubrique 4.2 du RCP comme suit: «*Chez les adultes et les enfants dont le poids est supérieur à 40 kg, la dose quotidienne maximale est de 100 mg par jour*», et clarifiant la formulation de la recommandation chez les enfants dont le poids est inférieur ou égal à 40 kg. La formulation de la rubrique 3 de la notice a été modifiée en conséquence.

De plus, le CMD(h) a décidé que, lors de la mise en œuvre des modifications convenues des informations sur le produit, les titulaires d'autorisations de mise sur le marché devraient également réviser la rubrique relative à la posologie, le cas échéant, pour introduire tout changement découlant des recommandations révisées sur la dose quotidienne maximale. Ces modifications devraient être soumises dans le cadre d'une demande de modification de type IB.

Pour les spécialités ayant une formulation pédiatrique (sirop ou solution buvable), il convient d'envisager la possibilité de fournir un dispositif de mesure approprié.

Accord du CMD(h)

Après examen de la recommandation du PRAC, le CMD(h) souscrit aux conclusions scientifiques générales du PRAC et estime que les autorisations de mise sur le marché pour les médicaments contenant de l'hydroxyzine doivent être modifiées.